

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 2 月 10 日 (10.02.2005)

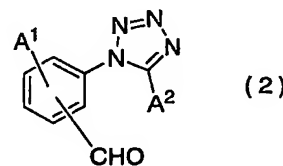
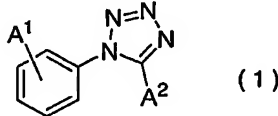
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/012267 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 257/04 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/010437 (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) 国際出願日: 2004 年 7 月 15 日 (15.07.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-285266 2003 年 8 月 1 日 (01.08.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東洋化成工業株式会社 (TOYO KASEI KOGYO COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5300004 大阪府大阪市北区堂島浜 1 丁目 2 番 6 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 萩谷 一剛 (HAGIYA, Kazutake) [JP/JP]; 〒6760082 兵庫県高砂市曾根町 2 9 0 0 番地 東洋化成工業株式会社化成成品研究所内 Hyogo (JP). 佐藤 安浩 (SATO, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒6760082 兵庫県高砂市曾根町 2 9 0 0 番地 東洋化成工業株式会社化成成品研究所内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Elji et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).
- 添付公開書類:
一 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ALKOXYTETRAZOL-1-YLBENZALDEHYDE COMPOUND AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: アルコキシ-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物およびその製造方法



(57) Abstract: A process for producing an alkoxytetrazol-1-ylbenzaldehyde compound represented by the general formula (2): (wherein A¹ represents alkoxy and A² represents hydrogen, alkyl, or fluoroalkyl), characterized by reacting a 1-(alkoxyphenyl)-1H-tetrazole compound represented by the general formula (1): (wherein A¹ and A² are the same as defined above) with hexamethylenetetramine in a sulfonic acid solvent and subsequently hydrolyzing the reaction product. Thus, an alkoxytetrazol-1-ylbenzaldehyde compound can be safely and efficiently produced by formylating a 1-(alkoxyphenyl)-1H-tetrazole compound.

(57) 要約: 本発明は、一般式 (1); (式中、A¹はアルコキシ基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。) で表される 1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (2); (式中、A¹および A²は前記と同様である。) で表されるアルコキシ-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物の製造方法である。本発明によれば、1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物をホルミル化

して、アルコキシ-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物を安全且つ効率よく製造することができる。

WO 2005/012267 A1

明 細 書

アルコキシテトラゾールー１－イルーベンズアルデヒド化合物およびその製造方法

5

技 術 分 野

本発明は、新規なアルコキシテトラゾールー１－イルーベンズアルデヒド化合物およびその製造方法に関する。

背 景 技 術

- 10 アルコキシテトラゾールー１－イルーベンズアルデヒド化合物は、医薬中間体としての利用が報告されている。例えば、２－メトキシ－５－（５－メチルー
テトラゾールー１－イル）－ベンズアルデヒドは、主に鎮痛剤または抗炎症剤として
有用な医薬品の重要中間体として有用であることが知られている（ＥＰ０８
29480A2）。また、２－メトキシ－５－（５－トリフルオロメチルーテト
15 ラゾールー１－イル）－ベンズアルデヒドは、主に鎮痛薬として有用な医薬品の
重要中間体として有用であることが知られている（ＷＯ９６／２９３２６）。

- 一方、芳香族化合物のホルミル化反応は古くから研究され、種々の方法が報告
されている。代表例としては、（１）ジメチルホルムアミドとオキシ塩化リンを
用いる方法（オーガニック シンセシス コレクティブ ボリューム（Org. Sy
20 nth., Coll. Vol.），第４版，１９６３年，p. ５３９）、（２）ジメチルホル
ムアミドとトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いる方法（ジャーナル オ
ブ ケミカル ソサイエティ ケミカル コミュニケーションズ（J. Chem. So
c., Chem. Commun.），１９９０年，p. １５７１）、（３）ヘキサメチレンテ
トラミンとトリフルオロ酢酸を用いる方法（ジャーナル オブ オーガニック
25 ケミストリー（J. Org. Chem.），第３７版，１９７２年，p. ３９７２）、
（４）イミダゾールとトリフルオロ酢酸無水物を用いる方法（テトラヘドロン
（Tetrahedron.），第３６版，１９８０年，p. ２５０５）、（５）一酸化炭素
と塩酸と塩化アルミニウム(III)を用いる方法（オーガニック リアクションズ
（Org. React.），第５版，１９６０年，p. ２９０）、（６）シアン化亜鉛(I

I)と塩酸と塩化アルミニウム(III)を用いる方法(ケミカル レビュー (Chem. Rev.), 第63版, 1963年, p. 526)が挙げられる。

しかしながら、1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物のホルミル化反応を、上記(1)～(4)の方法を用いて行っても、ほとんど反応が進行しない。また、上記(5)の方法では有毒な一酸化炭素を使用し、上記(6)の方法では反応系内でシアン化水素が生成するため、工業的には危険を伴う可能性がある。

従って、既知の方法を用いての1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物のホルミル化反応は、反応が進行しないか、または危険を伴うために、工業的には不利である。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物をホルミル化して、アルコキシテトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物を安全且つ効率よく製造することのできる方法を提供することにある。

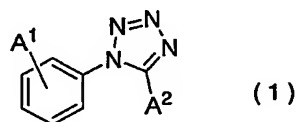
本発明の他の目的および特徴は、以下の記載により明らかにされるであろう。

本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意検討した結果、1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することにより、アルコキシテトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物を安全且つ効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、下記に示すとおりアルコキシテトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物およびその製造方法を提供するものである。

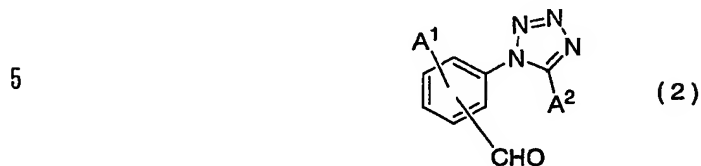
1. 一般式(1) ;

25



(式中、A¹はアルコキシ基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1 - (アルコキシフェニル) - 1 H - テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (2) ;



(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

10 で表されるアルコキシテトラゾール - 1 - イル - ベンズアルデヒド化合物の製造方法。

2. スルホン酸溶媒がメタンスルホン酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒であることを特徴とする上記項 1 に記載の方法。

3. 1 - (アルコキシフェニル) - 1 H - テトラゾール化合物 1 モルに対して、ヘキサメチレンテトラミンを 1.0 ~ 3.0 モル使用することを特徴とする
15 上記項 1 または 2 に記載の方法。

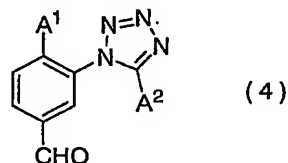
4. A¹がメトキシ基を示し、A²が水素原子、メチル基、エチル基またはトリフルオロメチル基を示すことを特徴とする上記項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

5. 一般式 (3) ;



(式中、A¹はアルコキシ基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

25 で表される 1 - (2 - アルコキシフェニル) - 1 H - テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (4) ;

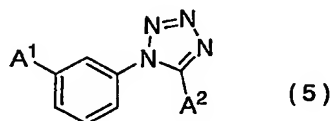


(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)

で表される 4-アルコキシ-3-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物の製造方法。

6. 一般式 (5) ;

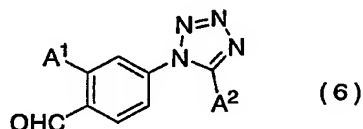
5



(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

10 で表される 1-(3-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (6) ;

15

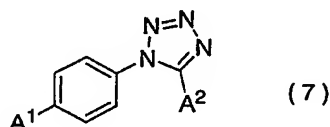


(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)

で表される 2-アルコキシ-4-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物の製造方法。

7. 一般式 (7) ;

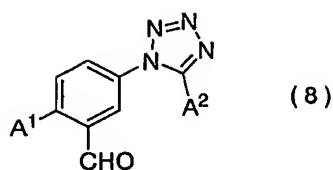
20



(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

25 で表される 1-(4-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (8) ;

5



5 (式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

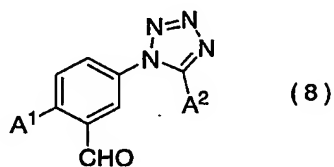
で表される2-アルコキシ-5-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物の製造方法。

8. 一般式(2) ;



(式中、A¹はアルコキシ基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

15 で表されるアルコキシ-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物(ただし、一般式(8) ;



20

(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

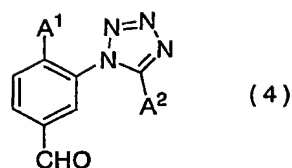
で表される2-アルコキシ-5-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物を除く。))。

9. A¹に対してオルト位またはパラ位にアルデヒド基が存在する上記項8に記載のアルコキシ-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物。

25

10. 一般式(4) ;

6

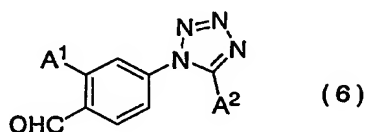


- 5 (式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される4-アルコキシ-3-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物。

11. 一般式(6) ;

10



(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

- 15 で表される2-アルコキシ-4-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物。

以下、本発明をより具体的に説明する。

まず、上記一般式(1)～(8)におけるA¹およびA²について説明する。

A¹におけるアルコキシル基のアルキル部分は、直鎖状でも分岐鎖状でもよい。

- 20 分岐鎖状の場合、分岐位置や分岐数は特に限定されない。また、反応が進行しやすい点から、炭素数1～10のものが好ましく、炭素数1～4のものがより好ましい。アルコキシル基の好適な具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ブト-2-オキシ基、2-メチルプロプ-1-オキシ基、2-メチルプロプ-2-オキシ基などが挙げられる。

- 25 A²におけるアルキル基は、直鎖状でも分岐鎖状でもよい。分岐鎖状の場合、分岐位置や分岐数は特に限定されない。また、反応が進行しやすい点から、炭素数1～10のものが好ましく、炭素数1～3のものがより好ましい。好適な具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基などが挙げられる。

A²における水素がフッ素で置換されたアルキル基は、原料の入手が容易な点から、直鎖状で炭素数が1～4で全ての水素がフッ素で置換されたアルキル基が好ましく、炭素数が1～2で全ての水素がフッ素で置換されたアルキル基がより好ましい。好適な具体例としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などが挙げられる。

本発明においては、 A^1 としてはメトキシ基が特に好ましい。 A^2 としては、水素原子、メチル基、エチル基またはトリフルオロメチル基が特に好ましい。

本発明において、上記一般式（１）で表される１－（アルコキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール化合物としては、上記一般式（３）で表される１－（２－アルコキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール化合物、上記一般式（５）で表される１－（３－アルコキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール化合物、上記一般式（７）で表される１－（４－アルコキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール化合物などが挙げられる。

上記一般式(3)の1-(2-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール

15 化合物は、どのような方法で製造されたものでもよい。具体例としては、1-(2-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(2-イソプロポキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-[2-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-1H-テトラゾール、1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[2-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロプ-2-

- オキシ) - フェニル] - 5 - メチル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - エトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - プロポキシ - フェニル) - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - イソプロポキシ - フェニル) - 5 -
- 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - ブトキシ - フェニル) - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - [2 - (ブト - 2 - オキシ) - フェニル] - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - [2 - (2 - メチルプロプ - 1 - オキシ) - フェニル] - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - [2 - (2 - メチルプロプ - 2 - オキシ) - フェニル] - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - メト
- 10 キシ - フェニル) - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - エトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - プロポキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - イソプロポキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - ブトキシ - フェニル) - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - [2 - (ブト - 2 - オキシ) - フェ
- 15 ニル] - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - [2 - (2 - メチルプロプ - 1 - オキシ) - フェニル] - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - [2 - (2 - メチルプロプ - 2 - オキシ) - フェニル] - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - エトキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - プロポキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - イソプロポキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾール、1 - [2 - (ブト - 2 - オキシ) - フェニル] - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾール、1 - [2 - (2 - メチルプロプ - 1 - オキシ) - フェニル] -
- 20 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾール、1 - [2 - (2 - メチルプロプ - 2 - オキシ) - フェニル] - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - エトキシ - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - テトラゾール、1 - (2 - プロポキシ - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - テトラゾール、

1- (2-イソプロポキシフェニル) - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1- (2-ブトキシフェニル) - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1- [2- (ブト-2-オキシ) -フェニル] - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1- [2- (2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル] - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1- [2- (2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル] - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1- (2-メトキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1- (2-エトキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1- (2-プロポキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1- (2-イソプロポキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1- (2-ブトキシフェニル) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1- [2- (ブト-2-オキシ) -フェニル] - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1- [2- (2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル] - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1- [2- (2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル] - 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾールが挙げられ、これらの中で特に1- (2-メトキシフェニル) - 1H-テトラゾール、1- (2-メトキシフェニル) - 5-メチル-1H-テトラゾール、1- (2-メトキシフェニル) - 5-エチル-1H-テトラゾール、1- (2-メトキシフェニル) - 5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールが好適である。

上記一般式(5)の1-(3-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物は、どのような方法で製造されたものでもよい。具体例としては、1-(3-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(3-エトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(3-プロポキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(3-ブトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-[3-(ブト-2-オキシ)フェニル]-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)フェニル]-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-2-オキシ)フェニル]-1H-テトラゾール、1-(3-メトキシフェ

ニル) - 5 - メチル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - エトキシ - フェニル) -
5 - メチル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - プロポキシ - フェニル) - 5 - メ
チル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 5 - メチ
ル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - ブトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 1H
5 - テトラゾール、1 - [3 - (ブト - 2 - オキシ) - フェニル] - 5 - メチル -
1H - テトラゾール、1 - [3 - (2 - メチルプロップ - 1 - オキシ) - フェニ
ル] - 5 - メチル - 1H - テトラゾール、1 - [3 - (2 - メチルプロップ - 2 -
オキシ) - フェニル] - 5 - メチル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - メトキシ
- フェニル) - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - エトキシ - フェニ
10 ル) - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - プロポキシ - フェニル) -
5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 5 -
エチル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - ブトキシ - フェニル) - 5 - エチル
- 1H - テトラゾール、1 - [3 - (ブト - 2 - オキシ) - フェニル] - 5 - エ
チル - 1H - テトラゾール、1 - [3 - (2 - メチルプロップ - 1 - オキシ) - フ
15 エニル] - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - [3 - (2 - メチルプロップ
- 2 - オキシ) - フェニル] - 5 - エチル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - メト
キシ - フェニル) - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - エトキシ -
フェニル) - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - プロポキシ - フェ
ニル) - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - イソプロポキシ - フェ
20 ニル) - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - (3 - ブトキシ - フェニル)
- 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - [3 - (ブト - 2 - オキシ) - フェ
ニル] - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - [3 - (2 - メチルプロップ
- 1 - オキシ) - フェニル] - 5 - プロピル - 1H - テトラゾール、1 - [3 -
(2 - メチルプロップ - 2 - オキシ) - フェニル] - 5 - プロピル - 1H - テトラ
25 ゾール、1 - (3 - メトキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾ
ール、1 - (3 - エトキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾ
ール、1 - (3 - プロポキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾ
ール、1 - (3 - イソプロポキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - テトラ
ゾール、1 - (3 - ブトキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - テトラゾ

ール、1-[3-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-
 テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-
 5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-2-
 オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(3-メ
 5 トキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(3-
 エトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-
 (3-プロポキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、
 1-(3-イソプロポキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テト
 ラゾール、1-(3-ブトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-
 10 テトラゾール、1-[3-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオ
 ロメチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-
 フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-
 メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-
 テトラゾール、1-(3-メトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-
 15 1H-テトラゾール、1-(3-エトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエ
 チル-1H-テトラゾール、1-(3-プロポキシ-フェニル)-5-ペンタフ
 ルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-イソプロポキシ-フェニル)-
 5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-ブトキシ-フェニ
 ル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[3-(ブト-2
 20 -オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-
 [3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロ
 エチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-
 フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾールが挙げられ、これ
 らの中で特に1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-テトラゾール、1-(3-
 25 -メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(3-メトキ
 シ-フェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(3-メトキシ-フェ
 ニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールが好適である。

上記一般式(7)の1-(4-アルコキシ-フェニル)-1H-テトラゾール
 化合物は、どのような方法で製造されたものでもよい。具体例としては、1-

- (4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシフェニル)-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-エチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-エチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-

- 1-オキシ)-フェニル]-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-

フェニル] - 5 - ペンタフルオロエチル - 1 H - テトラゾールが挙げられ、これらの中で特に 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - テトラゾール、1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 H - テトラゾール、1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - エチル - 1 H - テトラゾール、1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - テトラゾールが好適である。

本発明のアルコキシテトラゾール - 1 - イル - ベンズアルデヒド化合物の製造方法において、ヘキサメチレンテトラミンの使用量は、上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシフェニル) - 1 H - テトラゾール化合物 1 モルに対して 1.0 ~ 3.0 モルが好ましく、1.2 ~ 2.0 モルがより好ましい。

10 本発明で使用されるスルホン酸溶媒は、水が含まれていなければ特に制限は無いが、上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシフェニル) - 1 H - テトラゾール化合物を溶解するスルホン酸溶媒が好ましい。具体的には、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ペンタフルオロエタンスルホン酸などが挙げられ、これらを単一溶媒として用いても適当な混合溶媒として

15 用いても構わない。これらのスルホン酸溶媒の中で、メタンスルホン酸 : トリフルオロメタンスルホン酸 = 1 : 0.6 ~ 1.5 (容量比) の混合溶媒が特に好ましい。スルホン酸溶媒の使用量は、上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシフェニル) - 1 H - テトラゾール化合物 1 g に対して 1 ~ 15 ml であるのが好ましく、5 ~ 10 ml であるのがより好ましい。

20 上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシフェニル) - 1 H - テトラゾール化合物とヘキサメチレンテトラミンとの反応は、スルホン酸溶媒中で加熱することにより行われる。反応温度は、低すぎると反応速度が小さくなり、高すぎると副生成物が多くなるため、50 ~ 150℃程度が好ましく、80 ~ 100℃程度がより好ましい。また、反応時間は、1 ~ 8 時間程度が好ましく、2 ~ 5 時間程度が

25 より好ましい。

上記反応の終了後、室温まで冷却した後に、水を系内に加えるかまたは水に反応溶液を加えて、加水分解を行う。水の使用量は、上記一般式 (1) の 1 - (アルコキシフェニル) - 1 H - テトラゾール化合物 1 g に対して 1 ~ 15 ml であるのが好ましく、5 ~ 15 ml であるのがより好ましい。加水分解の温度は、

0～30℃程度が好ましく、0～15℃程度がより好ましい。加水分解の時間は、15分間～2時間程度が好ましく、30分間～1時間程度がより好ましい。

次いで、抽出、分液操作、脱湿、溶媒留去等の常法により粗生成物を得た後に、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製により、上記一般式(2)で表されるアルコキシテトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物が得られる。

本発明において、上記一般式(2)で表されるアルコキシテトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物としては、上記一般式(4)で表される4-アルコキシ-3-テトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物、上記一般式(6)で表される2-アルコキシ-4-テトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物、上記一般式(8)で表される2-アルコキシ-5-テトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物などが挙げられる。上記一般式(2)で表されるアルコキシテトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物においては、A¹に対してオルト位またはパラ位にアルデヒド基が存在するのが好ましい。

本発明によれば、1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物をホルミル化して、アルコキシテトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド化合物を安全且つ効率よく製造することができる。

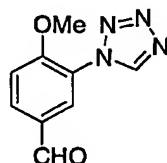
発明を実施するための最良の形態

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

実施例1

4-メトキシ-3-テトラゾールー1-イルーベンズアルデヒド

25



100ml フラスコに、1-(2-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール3g(17.0mmol)、メタンスルホン酸15ml、トリフルオロメタン

スルホン酸 15 ml およびヘキサメチレンテトラミン 4.77 g (34.0 mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水 30 ml に反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (60 ml × 3) で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (90 ml × 1)、水 (90 ml × 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらジクロロメタン 6 ml とイソプロピルアルコール 9 ml の混合溶媒を用いて晶析し、次いで、濾取、乾燥し、4-メトキシ-3-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド 0.97 g を白色固体として得た (収率 27.9%)。

融点: 156.8–158.7℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3155, 1688, 1607, 1516, 1468, 1439, 1292, 1258, 1221, 1180, 1153, 1088, 1009, 901, 820, 671, 662, 640

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.98 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 188.91, 154.89, 142.78, 132.13, 130.32, 126.38, 123.62, 112.64, 56.97

元素分析

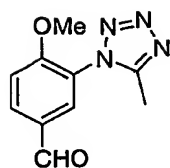
計算値 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$): C 52.94%, H 3.95%, N 27.44%

実測値: C 52.92%, H 3.57%, N 26.91%

25 実施例 2

4-メトキシ-3-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド

17



- 5 10ml フラスコに、1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-
 テトラゾール100mg (0.526mmol)、メタンスルホン酸0.5ml、
 トリフルオロメタンスルホン酸0.5ml およびヘキサメチレンテトラミン11
 1mg (0.789mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行っ
 た。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水1ml に反応
 10 溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (5ml×3) で
 抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (10ml×1)、水
 (10ml×1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱
 湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シ
 リカゲル、ジクロロメタン) で精製し、4-メトキシ-3-(5-メチル-テト
 15 ラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド68mgを白色固体として得た (収率
 59.3%)。

融点: 156.9-157.4℃

IR (KBr, cm^{-1}): 2998, 2805, 1689, 1605, 1508,
 1290, 1271, 1252, 1180, 1011, 824

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =9.94 (s, 1H), 8.10 (dd, J =
 8.5Hz, 2.0Hz, 1H), 7.91 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.
 25 (d, J =8.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (s, 3
 H)

- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ =188.90, 158.16, 153.15,
 25 134.09, 130.04, 129.42, 123.11, 112.56, 5
 6.67, 9.12

元素分析

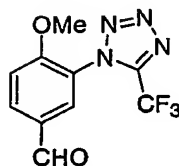
計算値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$): C 55.04%, H 4.62%, N 25.68%

実測値: C 55.11%, H 4.45%, N 25.41%

実施例 3

4-メトキシ-3-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド

5



100 ml フラスコに、1-(2-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール 3 g (12.3 mmol)、メタンスルホン酸 15 ml、トリフルオロメタンスルホン酸 15 ml およびヘキサメチレンテトラミン 3.45 g (24.6 mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水 30 ml に反応溶液を加え、5℃で30分撹拌した。次いで、ジクロロメタン (60 ml × 3) で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (90 ml × 15 1)、水 (90 ml × 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらイソプロピルアルコール 9 ml とジイソプロピルエーテル 9 ml の混合溶媒を用いて晶析し、次いで、濾取、乾燥し、4-メトキシ-3-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド 2.14 g を白色固体 20 として得た (収率 62.2%)。

融点: 78.5–79.6℃

IR (KBr, cm^{-1}): 1699, 1611, 1530, 1512, 1460, 1304, 1287, 1256, 1177, 1144, 1105, 1045, 1030, 1011, 901, 826, 756, 679, 638

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.95 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 188.43, 158.08, 147.72, 147.30, 146.88, 146.46, 135.11, 129.66, 1

28.54, 122.05, 121.61, 118.90, 116.21, 113.50, 112.48, 56.70

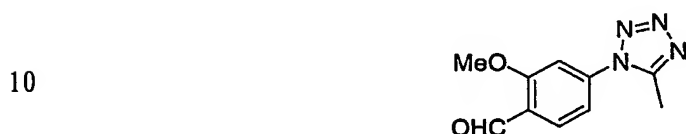
元素分析

計算値 ($C_{10}H_7F_3N_4O_2$) : C 44.13%, H 2.59%, N 20.58%

5 実測値 : C 43.82%, H 2.56%, N 20.41%

実施例4

2-メトキシ-4-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド



20 ml フラスコに、1-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-
 テトラゾール 1 g (5.26 mmol)、メタンスルホン酸 5 ml、トリフルオ
 ロメタンスルホン酸 5 ml およびヘキサメチレンテトラミン 1.12 g (7.8
 15 9 mmol) を加え、100℃まで昇温して3.5時間反応を行った。反応終了
 後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水 15 ml に反応溶液を加え、
 5℃で30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (20 ml × 3) で抽出し、得
 られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml × 1)、水 (20 ml
 × 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、
 20 溶媒留去して得られた粗生成物を、ジクロロメタン 0.5 ml とトルエン 1 ml
 の混合溶媒を用いて再結晶し、次いで、濾取、乾燥し、2-メトキシ-4-(5-
 -メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド 171 mg を白色固体
 として得た (収率 14.9%)。

融点 : 131.7-132.0℃

25 IR (KBr, cm^{-1}) : 3072, 2876, 1684, 1609, 1470,
 1396, 1306, 1283, 1240, 1011, 881

1H -NMR ($CDCl_3$) : δ = 10.05 (s, 1H), 8.02 (d, J =
 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d,
 J = 8.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)

^{13}C -NMR (CDCl_3) : δ = 187.90, 162.22, 151.19, 139.19, 129.95, 125.48, 115.48, 108.30, 56.38, 10.38

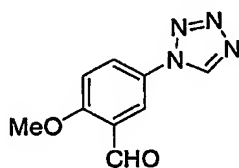
元素分析

- 5 計算値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$) : C 55.04%, H 4.62%, N 25.68%
 実測値 : C 54.43%, H 4.21%, N 25.29%

実施例 5

2-メトキシ-5-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド

10



- 100 ml フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール 3 g (17.0 mmol)、メタンスルホン酸 15 ml、トリフルオロメタン
 15 スルホン酸 15 ml およびヘキサメチレントトラミン 4.78 g (34.0 mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後、アイスバスで冷却した水 30 ml に反応溶液を加え、5℃で30分撹拌した。次いで、ジクロロメタン (60 ml × 3) で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (90 ml × 1)、水 (90 ml × 1) で
 20 洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒除去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらジクロロメタン 5 ml とトルエン 5 ml の混合溶媒を用いて晶析し、次いで、濾取、乾燥し、2-メトキシ-5-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド 1.61 g を白色固体として得た (収率 46.3%)。

- 25 融点 : 170.7–171.7℃

IR (KBr, cm^{-1}) : 3125, 1674, 1611, 1506, 1468, 1398, 1281, 1260, 1217, 1186, 1096, 1009, 841

^1H -NMR (CDCl_3) : δ = 10.59 (s, 1H), 8.97 (s, 1

H), 8.04 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=9.0$ Hz, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)

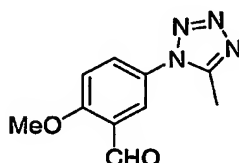
元素分析

- 5 計算値 ($C_9H_8N_4O_2$) : C 52.94%, H 3.95%, N 27.44%
 実測値 : C 52.69%, H 3.76%, N 27.37%

実施例 6

2-メトキシ-5-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド

10



- 10 ml フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-
 15 テトラゾール 500 mg (2.63 mmol)、メタンスルホン酸 2.5 ml、
 トリフルオロメタンスルホン酸 2.5 ml およびヘキサメチレンテトラミン 554 mg (3.94 mmol) を加え、100℃まで昇温して2時間反応を行った。
 反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水 5 ml に反応溶液
 を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (10 ml × 3) で抽
 20 出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml × 1)、水
 (10 ml × 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱
 湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製し、2-メトキシ-5-
 (5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド 290 mg を白色
 25 固体として得た (収率 50.6%)。

融点 : 131.9 - 133.5℃

IR (KBr, cm^{-1}) : 3010, 2870, 1683, 1616, 1523, 1502, 1393, 1279, 1184, 1018, 843, 633, 536
 1H -NMR ($CDCl_3$) : δ = 10.48 (s, 1H), 7.87 (d, J =

2.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=9.0 Hz, 2.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)

^{13}C -NMR (CDCl₃): δ =187.80, 162.34, 151.52, 131.74, 126.90, 125.19, 124.01, 113.37, 56.39, 9.77

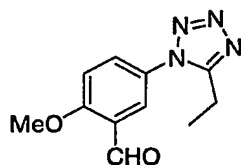
元素分析

計算値 (C₁₀H₁₀N₄O₂): C 55.04%, H 4.62%, N 25.68%

実測値: C 55.06%, H 4.56%, N 24.97%

10 実施例 7

2-メトキシ-5-(5-エチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド



15

100 ml フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール 3 g (14.7 mmol)、メタンスルホン酸 15 ml、トリフルオロメタンスルホン酸 15 ml およびヘキサメチレンテトラミン 4.13 g (29.4 mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水 30 ml に反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、ジクロロメタン (60 ml × 3) で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (90 ml × 1)、水 (90 ml × 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらジクロロメタン 3 ml とイソプロピルアルコール 12 ml の混合溶媒を用いて晶析し、次いで、濾取、乾燥し、2-メトキシ-5-(5-エチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド 1.28 g を白色固体として得た (収率 37.5%)。融点: 137.5-138.4℃

25

IR (KBr, cm^{-1}) : 1682, 1612, 1501, 1452, 1396, 1279, 1246, 1182, 1173, 1117, 1055, 1015, 843, 652, 534

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=10.49$ (s, 1H), 7.85 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=9.0$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.19 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.88 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=187.54, 162.19, 155.86, 131.81, 126.59, 124.97, 124.16, 113.31, 56.36, 17.41, 11.51$

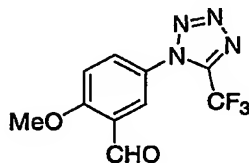
元素分析

計算値 ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$) : C 56.89%, H 5.21%, N 24.12%

実測値 : C 56.58%, H 5.26%, N 24.11%

実施例 8

2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド



20

50 ml フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール 2 g (8.19 mmol)、メタンスルホン酸 20 ml およびヘキサメチレンテトラミン 1.38 g (9.83 mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、
 25 アイスバスで冷却した水 20 ml を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、トルエン (20 ml \times 2) で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml \times 1)、水 (20 ml \times 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製

し、2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-
ベンズアルデヒド0.61gを白色固体として得た(収率27.4%)。

融点: 117.0-117.3℃

IR (KBr, cm^{-1}): 1684, 1612, 1533, 1499, 1456,
5 1396, 1319, 1283, 1250, 1205, 1161, 1109, 1
051, 1034, 1016, 839, 652

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =9.95 (s, 1H), 8.15 (dd, J =
8.5Hz, 2.0Hz, 1H), 7.94 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.
25 (d, J =8.5Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ =187.21, 163.08, 146.62,
146.19, 145.78, 145.36, 131.85, 125.34, 1
25.19, 125.16, 121.71, 119.01, 116.31, 11
3.61, 113.25, 56.52

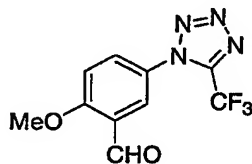
元素分析

15 計算値 ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$): C 44.13%, H 2.59%, N 20.58%
実測値: C 44.43%, H 2.59%, N 20.53%

実施例9

2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-
ベンズアルデヒド

20



300ml フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロ
25 メチル-1H-テトラゾール15g (61.4mmol)、メタンスルホン酸3
7.5ml、トリフルオロメタンスルホン酸37.5mlおよびヘキサメチレン
テトラミン17.22g (122.8mmol)を加え、100℃まで昇温して
2時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却し
た水75mlに反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、クロロホルム

(150ml×2)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液(150ml×1)、水(150ml×1)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、アイスバスで冷却しながらイソプロピルアルコール75mlを用いて晶析し、次いで、
 5 濾取、乾燥し、2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド11.66gを白色固体として得た(収率69.7%)。

融点: 117.0-117.3℃

IR (KBr, cm^{-1}): 1684, 1612, 1533, 1499, 1456,
 10 1396, 1319, 1283, 1250, 1205, 1161, 1109, 1051, 1034, 1016, 839, 652

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=9.95$ (s, 1H), 8.15 (dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H)

15 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=187.21$, 163.08, 146.62, 146.19, 145.78, 145.36, 131.85, 125.34, 125.19, 125.16, 121.71, 119.01, 116.31, 113.61, 113.25, 56.52

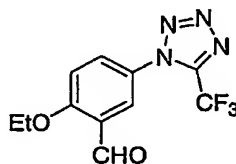
元素分析

20 計算値 ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$): C 44.13%, H 2.59%, N 20.58%
 実測値: C 44.43%, H 2.59%, N 20.53%

実施例10

2-エトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド

25



100ml フラスコに、1-(4-エトキシフェニル)-5-トリフルオロ

メチルー1H-テトラゾール4 g (15.5 mmol)、メタンスルホン酸10 ml、トリフルオロメタンスルホン酸10 ml およびヘキサメチレンテトラミン4.34 g (31.0 mmol)を加え、100℃まで昇温して2時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水20 mlに
5 反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、クロロホルム(50 ml×3)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液(80 ml×1)、水(80 ml×1)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後に濾過、溶媒留去して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム)で精製し、2-エトキシ-5-(5-トリフル
10 ルオロメチルーテトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド1.01 gを白色固体として得た(収率22.8%)。

融点: 87.9-88.4℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3075, 2941, 2889, 1692, 1609, 1533, 1501, 1447, 1389, 1321, 1285, 1271, 1
15 246, 1211, 1171, 1155, 1118, 1038, 816, 669

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =10.51 (s, 1H), 7.94 (d, J =2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J =8.8 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J =8.8 Hz, 1H), 4.30 (q, J =7.0 Hz, 2H), 1.57 (d, J =7.0 Hz, 3H)

20 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ =187.66, 162.81, 146.79, 146.39, 145.97, 145.55, 131.91, 125.24, 121.84, 119.14, 116.44, 113.97, 113.73, 65.25, 14.43

元素分析

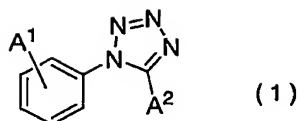
25 計算値 ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$): C 46.16%, H 3.17%, N 19.58%

実測値: C 45.99%, H 3.05%, N 20.08%

請 求 の 範 囲

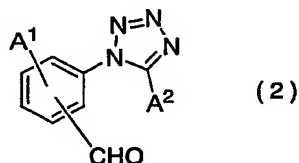
1. 一般式 (1) ;

5



(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解すること
10 を特徴とする一般式(2) ;



15

(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

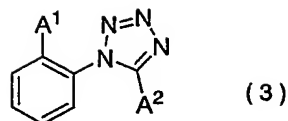
で表されるアルコキシテトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物の製造方法。

20 2. スルホン酸溶媒がメタンスルホン酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

3. 1-(アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物1モルに対して、ヘキサメチレンテトラミンを1.0~3.0モル使用することを特徴とする請求
25 項1に記載の方法。

4. A¹がメトキシ基を示し、A²が水素原子、メチル基、エチル基またはトリフルオロメチル基を示すことを特徴とする請求項1に記載の方法。

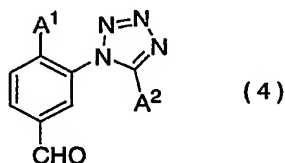
5. 一般式 (3) ;



5 (式中、A¹はアルコキシ基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1-(2-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (4) ;

10

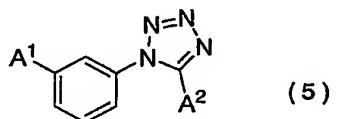


(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

15 で表される 4-アルコキシ-3-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物の製造方法。

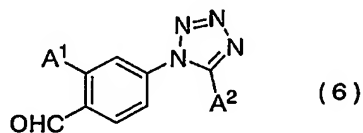
6. 一般式 (5) ;

20



(式中、A¹はアルコキシ基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

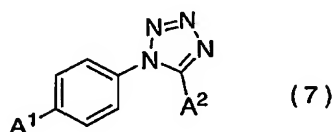
で表される 1-(3-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、
25 スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (6) ;



(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)

で表される 2-アルコキシ-4-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物の製造方法。

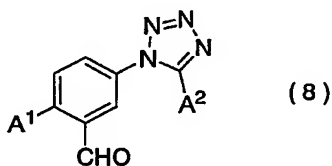
5 7. 一般式 (7) ;



(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 は水素原子、アルキル基またはフッ素
10 で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1-(4-アルコキシフェニル)-1H-テトラゾール化合物を、
スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解する
ことを特徴とする一般式 (8) ;

15

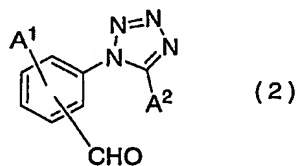


(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)

で表される 2-アルコキシ-5-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化
20 合物の製造方法。

8. 一般式 (2) ;

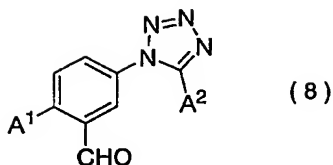
25



(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 は水素原子、アルキル基またはフッ素
で置換されたアルキル基を示す。)

で表されるアルコキシ-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物 (た

だし、一般式 (8) ;



5

(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表される 2-アルコキシ-5-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物を除く。)

- 10 9. A¹に対してオルト位またはパラ位にアルデヒド基が存在する請求項 8 に記載のアルコキシ-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物。

10. 一般式 (4) ;

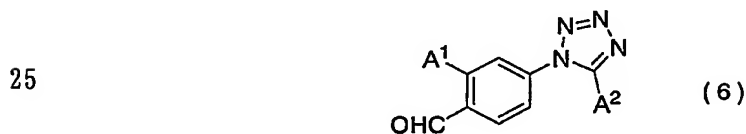


15

(式中、A¹はアルコキシ基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

- 20 で表される 4-アルコキシ-3-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化合物。

11. 一般式 (6) ;



25

(式中、A¹はアルコキシ基を示し、A²は水素原子、アルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 2-アルコキシ-4-テトラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド化

合物。

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D257/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D257/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 09-505275 A (Glaxo Group Ltd.), 27 May, 1997 (27.05.97), Full text; particularly, intermediates 5 to 8, 13 to 17, 23 to 25 & WO 95/08549 A1 & EP 720609 A1 & US 5703240 A & CA 2172529 A & CN 1135218 A & ZA 9407291 A & HU 75648 A	1-4, 7 5, 6, 8-11
Y A	JP 11-502810 A (Glaxo Group Ltd.), 09 March, 1999 (09.03.99), Full text; particularly, intermediates 5, 6, 14 & WO 96/29326 A1 & EP 815104 A1 & US 5919803 A & AU 9653335 A & ZA 9602200 A	1-4, 7 5, 6, 8-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 October, 2004 (14.10.04)Date of mailing of the international search report
02 November, 2004 (02.11.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010437

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/006263 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 January, 2002 (24.01.02), Claim 8; page 15, line 1 to page 17, line 19; example 17 & EP 1304328 A1 & US 2003/204100 A1	1-4,7
Y	SUZUKI, Yuji et al., Formylation of phenols with electron-withdrawing groups in strong acids., Synthesis of substituted salicylal dehydes, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1983, Vol.31, No.5, p.1751-3	1-4,7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D257/04		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D257/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 09-505275 A (グラクソ、グループ、リミテッド) 1997.05.27 全文、特に中間体5~8、13~17、23~25 参照 &WO 95/08549 A1 &EP 720609 A1 &US 5703240 A &CA 2172529 A &CN 1135218 A &ZA 9407291 A &HU 75648 A	1-4, 7 5, 6, 8-11
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 14. 10. 2004	国際調査報告の発送日 02.11.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 板本 佳子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 9638

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 11-502810 A (グラクソ、グループ、リミテッド) 1999.03.09 全文、特に中間体 5、6、14 参照 &WO 96/29326 A1 &EP 815104 A1 &US 5919803 A &AU 9653335 A & ZA 9602200 A	1-4, 7 5, 6, 8-11
Y	WO 2002/006263 A1 (中外製薬株式会社) 2002.01.24 請求項 8、15 頁 1 行～17 頁 19 行、実施例 17 参照 &EP 1304328 A1 &US 2003/204100 A1	1-4, 7
Y	SUZUKI, Yuji et al., Formylation of phenols with electron- withdrawing groups in strong acids. Synthesis of substituted salicylaldehydes, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1983, Vol.31, No.5, p.1751-3	1-4, 7